



TITLE:

Studies on Preparation of Functionalized Organozinc Reagents via Zinciomethylation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Haraguchi, Ryosuke

CITATION:

Haraguchi, Ryosuke. Studies on Preparation of Functionalized Organozinc Reagents via Zinciomethylation. 京都大学, 2016, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19726>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-10-01に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	原口 亮介
論文題目	Studies on Preparation of Functionalized Organozinc Reagents via Zinciomethylation （亜鉛メチル化による官能基化された有機亜鉛反応剤の調製に関する研究）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は二亜鉛メチレンを用いた亜鉛メチル化による官能基化された有機亜鉛反応剤の調製に関する研究の成果をまとめたものである。従来、有機亜鉛反応剤の調製には有機ハロゲン化合物の還元や、有機リチウムまたは有機マグネシウム反応剤と亜鉛の塩との金属交換が用いられてきた。これらの方法では、還元条件や強塩基性条件が必要であるため、有機亜鉛反応剤を調製する際にいくつかの官能基は損なわれてしまう。これに対して、申請者は同一炭素上に炭素-亜鉛結合を二つ有する二亜鉛メチレンと求電子剤との炭素-炭素結合形成を利用することで、有機亜鉛反応剤の新たな調製法の開発を目指して検討を行い、いくつかの新規有機亜鉛反応剤の調製およびその特徴を活かした反応開発に成功した。序論を含めて全六章より成り立っている。</p> <p>序論では始めに、官能基許容性の高い有機亜鉛反応剤の調製法に関して取り上げている。その後、申請者が二亜鉛メチレンを用いた炭素-炭素結合形成を利用する有機亜鉛反応剤の調製に関する研究を着想するに至った経緯、および本論文の概略が記載されている。</p> <p>第一章ではヨードアレーンと二亜鉛メチレンとのクロスカップリング反応によるアレニルメチル亜鉛種の調製を取り上げている。入手容易なヨードアレーンから3段階の反応によるアレニルメチル亜鉛種の調製法が近年 Knoche1 らにより報告されているが、申請者は二亜鉛メチレンを用いてヨードアレーンを亜鉛メチル化することにより1段階でアレニルメチル亜鉛種を調製した。本手法はホウ素やエステル、ブロマイドなどの官能基を有するヨードアレーンから対応するアレニルメチル亜鉛種を収率良く合成できる。また生成するアレニルメチル亜鉛種に銅塩を添加することで、種々の求電子剤との反応が可能であることを見いだした。</p> <p>第二章ではチオエステルと二亜鉛メチレンとのクロスカップリング反応による亜鉛エノラートの調製を取り上げている。本手法は官能基許容性が高く、ケトンをも有する亜鉛エノラートの合成も可能である。生成する亜鉛エノレートは種々の求電子剤との反応が可能で、特にシリル化剤を用いた場合、シリルエノールエーテルを与えた。また二亜鉛種として $\text{MeCH}(\text{ZnI})_2$ を用いることで、内部のシリルエノールエーテルを完全な位置選択性にて合成できる。</p> <p>第三章では、二亜鉛メチレンのイソシアナートへの求核付加による亜鉛エノレート等価体の調製を取り上げている。本手法では二亜鉛メチレン由来の二つの亜鉛原子を有するアミドの亜鉛エノレート等価体が生成する。この亜鉛エノレート等価体は C-Zn 結合を持つ構造であり、アルデヒドに対し従来の Reformatsky 反応剤と比べ低い反応性を示す。このエノレート等価体に対し、触媒量の光学活性アミノアルコールを添加することによりアルデヒドへの付加が収率良く、且つ高いエナンチオ選択性にて進行した。本手法は官能基許容性が高く、ケトン部位をも有するアルデヒドに対しても、アルデヒド選択</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	原口 亮介
<p>的に亜鉛エノラート等価体は反応し、対応する生成物を高収率、高エナンチオ選択的に与えた。また、ベンゾイルイソシアナートから調製した亜鉛エノラート等価体は-40℃で添加剤を加えない条件においてもベンズアルデヒドと収率良く反応した。これらのことより、用いるイソシアナートの窒素上の置換基により亜鉛エノラート等価体の反応性が制御できることを見いだした。</p> <p>第四章ではアレノン、ジケトン、二亜鉛メチレンの三成分タンデム反応による炭素 5 員環合成を取り上げている。本反応では、二亜鉛メチレンのアレノンへの共役付加により、亜鉛エノラートとアリル亜鉛を有する新規ジアニオン性化合物が生成する。この中間体が 1,2-ジケトンと反応することでジオール、オレフィン、カルボニル基を持つ官能基化された炭素 5 員環化合物が生成する。生成物は三つの不斉点を持つ単一ジアステレオマーとして得られた。本手法では様々なアレノンやジケトンが適用可能である。アレノンの γ 位にメチル基を有する基質を本反応に用いると、5 員環上の全ての炭素に置換基を有する生成物が得られた。</p> <p>第五章では二つのビニル基を有するジケトンと二亜鉛メチレンとの反応による 7 員環化合物の合成に関して述べている。本反応では二亜鉛メチレンとジケトンとの立体選択的な求核的シクロプロパン化反応により、シス体のジビニルシクロプロパンを合成し、さらに Oxy-Cope 転位を起こすことにより 7 員環化合物を合成した。本反応は Oxy-Cope 転位後の亜鉛エノラートとジビニルジケトンとの副反応が室温条件では容易に進行する。そのため、収率良く 7 員環化合物を得るためには厳密な温度制御がバッチ反応容器では必要であった。しかし、この 7 員環合成の反応場としてマイクロリアクターを用いることにより、室温条件下でも副反応を抑制でき、7 員環化合物を収率良く合成できることを見いだした。また中間体として生成する亜鉛エノラートをケトンやアルデヒドと反応させることで反応の集積化を達成した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、二亜鉛メチレンの温和な反応性を活用して官能基化された有機亜鉛反応剤の調製、およびその特徴を活かした反応開発を目標に研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 二亜鉛メチレンとヨードアレーンとのクロスカップリング反応により、官能基化されたアレニルメチル亜鉛種の調製法を開発した。本手法は官能基許容性が高く、ホウ素やエステル、ブロマイドなどの官能基を有するアレニルメチル亜鉛種が調製できる。またアレニルメチル亜鉛種に銅塩を添加することで、種々の求電子剤との反応も達成した。
2. 二亜鉛メチレンとチオエステルとのクロスカップリング反応により、官能基化された亜鉛エノラートの調製法を開発した。生成する亜鉛エノレートは種々の求電子剤との反応が可能で、シリル化剤との反応ではシリルエノールエーテルを与える。Me 基が置換した二亜鉛メチレンを用いて亜鉛エノラートを調製し、シリル化剤と反応させることで内部のシリルエノールエーテルを完全な位置選択性にて合成できる。
3. 二亜鉛メチレンのイソシアナートへの求核付加により、アミド亜鉛エノレート等価体の調製法を開発した。このエノレート等価体は C-Zn 結合を持つ構造であり、 -40°C ではアルデヒドと全く反応しない低い反応性を示す。しかし光学活性アミノアルコールの添加によりアルデヒドへの付加が収率良く、且つ高いエナンチオ選択性にて進行した。
4. 二亜鉛メチレンのアレノンへの共役付加により、エノレートアリル亜鉛種の調製法を開発した。この中間体を 1,2-ジケトンと反応させることで、アレノン、ジケトン、二亜鉛種の 3 成分による炭素 5 員環合成を達成した。この化合物はジオール、オレフィン、カルボニル基を持つ高度に官能基化された炭素 5 員環であり、不斉点を 3 つ持つ単一ジアステレオマーとして得られた。
5. 二亜鉛メチレンとジビニルジケトンとの反応により、[6+1]型の炭素 7 員環合成を達成した。本反応ではシス体選択的なシクロプロパン化反応が進行し、続いて Oxy-Cope 転位が起こることで 7 員環化合物が立体選択的に得られる。系中で生成する亜鉛エノラートをさらに求電子剤と反応させることも可能である。

以上のように、本論文は二亜鉛メチレンの温和な反応性を活用して官能基化された有機亜鉛反応剤を開発し、その特徴を活かした種々の反応に発展させたことを報告したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 28 年 2 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。